Korean Journal of Clinical Pharmacy
Vol. 2, No. 1, 71-73, May 1992

抗炎 STEROID 製劑의 藥理作用 및 機轉

安 炯 洙/동덕여대 약대

인체가 stress를 받을 때, 그에 대한 저항 수단의 하나로 우리 몸속에서는 시상하부(CRF)－뇌하수체 후엽(ACTH)의 자극을 받아 부신피질에서 혈액중으로 호르몬의 일종인 glucocorticoids(cortisol, cortisone)를 분비한다. 이들은 정상적인 경우 negative feedback기전에 의해 혈중농도가 4～16 μg/100ml의 항상성을 유지하지만, 자극시에는 증가되어 혈당치의 상승 등 대사에 영향을 미치며, 또한 혈중농도가 100 μg/100ml이상이 되면 항염작용과 면역억제작용을 지니게 된다. 그러나 생체내에서 분비되는 mineralocorticoid의 작용인 Na 저류작용이 크다. 따라서 최근에는 Na 저류작용은 보다 적으면서 항염작용이 증강된 hydrocortisone 유도체(prednisolone, triamcinolone, dexamethasone, betamethasone, paramethasone 등)들이 다수 개발되어 사용되고 있다. 이들은 모두 화학구조상 steroid의 기본구조를 지니고 있으므로 일명 "항염 steroid 제제"라고 부른다. 임상적으로 이들은 병원균의 감염을 제외한 물리 화학적 자극 및 자가면역질환 등에 의한 염증의 치료 뿐만 아니라, 또한 면역억제작용이 있어 천식, 두드러기, 이식거부 등의 과민반응(allergy) 치료에도 널리 쓰이고 있다. 이곳에서는 이들이 항염효과를 초래하는 작용기선에 관해 살펴보고자 한다.

炎症이란 자극에 대한 생체조직의 반응으로서 궁극적으로는 재생 및 수복을 전제로하는 생체의 방어반응이다. 이때 임상적 특징으로서 발적, 발열, 통증, 부종 및 기능장해의 5가지 主徵候를 나타낸다. 이러한 염증이 진행되는 과정은 크게 4期로 나뉜다. 즉, 제1기는 '血管透過性 亢進期'로서 국소 자극에 의해 손상된 조직 및 세포에서 세포내 Ca 및 phospholipase C의 활성화로 인해 생성된 diacylglycerol 등의 생성에 의해 chemical mediator(histamine, serotonin, bradykinin, prostaglandins, leukotrienes 등)를 유리한다. 그 결과 이들의 작용에 의해 혈관이 확장되고, 투과성이 증진된다. 제2기는 '白血球 遊走期'로서 혈액중의 백혈구(특히 과립구－호중구)가 혈관벽에 점착되었다가 모세혈관의 내피세포 사이로 빠져나와(遊走), chemical mediator의 농도가 높은 쪽으로 이동한다. 이것을 주화성(chemotaxis)이라고 한다. 이들 과립구는 이물질을 식세포 작용에 의해 삼킨 후, lysozome내의 가수분해효소를 유리하여 분해시킨다. 또한 이때 활성산소를 생성하게 된다. 제3기는 '細胞 增殖期'로서 대식세포, 임파구 등의 세포 침윤, 섬유아세포의 증식에 의해 collagen을 합성하여 세포간질에 축적하며, 결합조직의 증식, 유아조직의 섬유화, 혈관생성 등이 이루어진다. 이어서 제4기는 '慢性化 및 修復期'로서 반흔을 형성하며 상처가 치유된다.

이러한 염증의 진행과정에 있어 항염 steroid제제는 여러단계에서 억제적으로 작용하므로서 항염작용을 나타낸다. 즉, 제1기에서는 prostaglandins 등의 chemical mediator 유리를 억제하며, 혈관을 수축시키므로서 투과성 항진을 막는다. 염증세포에서 prostaglandins의 합성억제는 그림 1과 같이 혈액중의 steroid제제가 세포막을 통과하여 세포내로 들어간후 steroid수용체와 결합한다. 이 결합체는 다시 핵속의 DNA와 결합하므로서 특이적인 mRNA를 전사하게 되고, 이에 따라 ribosome내에서 특이한 단백질인 'lipocortin(lipomodulin, macrocortin)'을 합성하게 된다. 이 단백질은 phospholiase A_2를 억제하는 작용이 있어 세포막을 구성하고 있는 phospholipid로 부터 arachinoic acid의 생성이 억제된다. 그 결과 chemical mediators인 prostaglandins의 합성이 억제되어 열, 통증 및 발적이 억제된다.

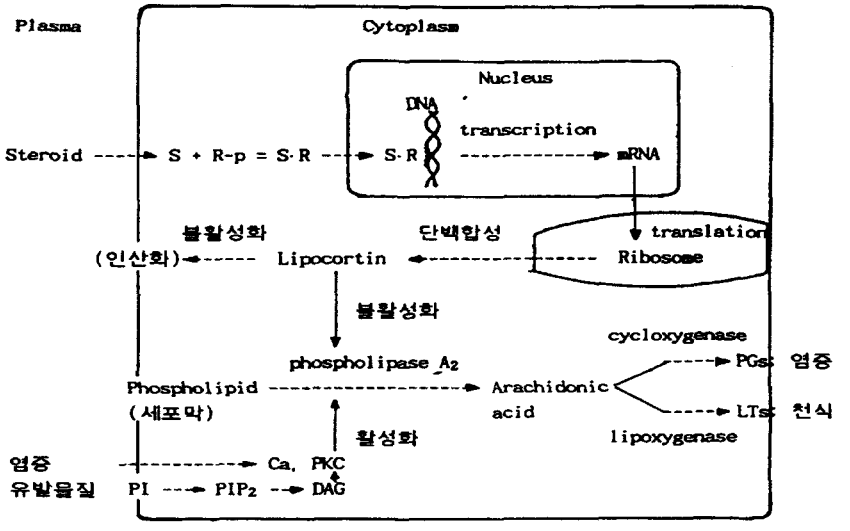


그림 1. 항염 steroid제제의 chemical mediator 합성 억제기전

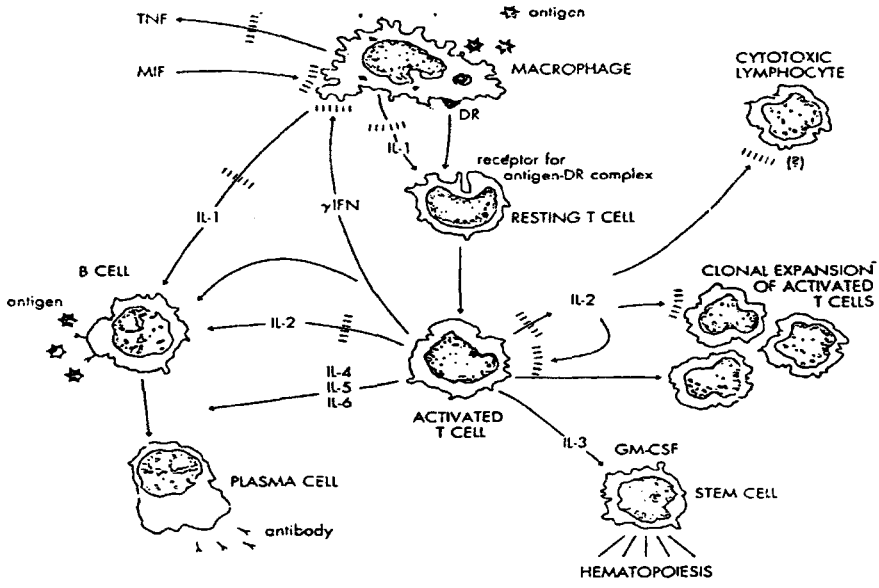
제2기에서의 백혈구에 대한 작용은 특히 과립구 중 호중구(neutrophil)에 대하여 골수에서의 생성은 증가시키나 염증부위로의 침투는 감소시킨다. 그 결과 호중구 증다증(neutrophil leucocytosis)을 초래한다. 또한 호중구의 lysozome막 안정화 작용에 의해 분해효소 유리가 억제된다. 한편 제3기의 임파구에 대한 steroid의 작용은 그림 2와 같이 여러 과정에 관여하여 면역억제작용을 나타낸다. 특히 T cell growth factor인 'interleukin 2'의 생성을 억제하므로서 T cell의 세포증식-lymphokine의 유리-macrophage의 활성화가 단계적으로 모두 억제된다. 또한 T cell의 자극에 의한 항체의 생성이 억제된다. 이러한 면역억제작용으로 인해 항원에 대한 증식반응이 감소된다. 그러나 결핵균과 같은 병원균의 감염에 의한 염증인 경우에 있어서는 면역능력이 감소되므로서 일시적인 증상은 완화될 수 있지만, 원인적인 치유가 되지 못하고 잠복기를 통해 오히려 악화될 수 있으므로 균의 감염에 의한 염증일 경우에는 항균제를 사용하여야 한다.

한편, 섬유아세포는 활성이 감소되어 collagen과 mucopolysaccharide의 생성을 억제한다. 그 결과 혈관신생 및 반흔의 생성이 억제되며, 나아가 제4기의 치유과정이 지연된다.

따라서 이러한 항염 steroid제제의 염증과정중 각 단계별 억제효과를 다른 항염제와 상대적으로 비교하면 다음 표1과 같다.

표 1. 항염제의 염증억제효과 비교

염증 단계	제 1 기		제 2 기	제 3 기
약물군	I 相	II 相		
항염 steroid제제	++	+++	++	+++
항염 비 steroid제제	+	++	+	+
소염효소제	−	+	+	+
항 histamine제	+++	−	−	+



(항염 steroid 제제의 작용점 : ///)

그림 2. 항염 steroid제제에 의한 면역억제작용 기전

Plasma Steroid 염증 유발물질 Cytoplasm Nucleus DNA S · R S+R−p=S · R mRNA transcription (인산화) 불활성화 Lipocortin 단백합성 translation Ribosome
phospholipase A_2 cycloxygenase Phospholipid (세포막) Arachidonic acid PGs : 염증 LTs : 천식
lipoxygenase 활성화 Ca, PKC PI PIP_2 DAG

ontigen TNF MIF MACROPHAGE DR CYTOTOXIC LYMPHOCYTE (?) IL-I IFN
RESTING T CELL receptor for antigen-DR complex B CELL ontigen PLASMA CELL antibody
HEMTOPOIESIS STEM CELL GM-CSF CLONAL EXPANSION OF ACTIVATED T CELLS
IL-1 IL-2 IL-3 IL-4 IL-5 IL-6 IL-7 ACTIVATED T CELL